

REGOLARIO
10A, 101

Rec'd PET/PTO 12 MAY 2005
Mod. G.E. - 1-4-7

10/534867

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

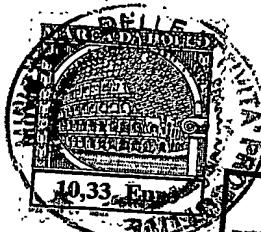
PET/EP03/12375

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

N.

MI2002 A 002409

Invenzione Industriale



REC'D 05 FEB 2004
WIPO PCT

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui uali risultano dall'accusato processo verbale di deposito.

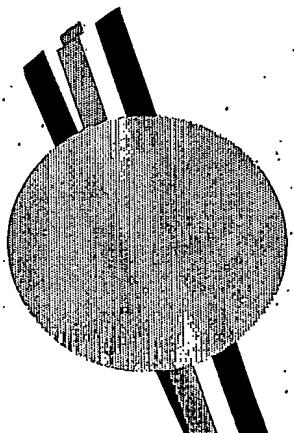
Inoltre Istanza di Annotazione depositato alla Camera di Commercio di Milano n. MIV002760 il 28/10/2003 (pag. 1).

Roma, il

11 DIC. 2003

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

per IL DIRIGENTE
Paola Gianna
Dr.ssa Paola Giuliano



RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE E SCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 00240

REG. A

DATA DI DEPOSITO 14/12/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO 11/11/2002

D. TITOLO "Procedimento per la purificazione di 1,4-butandiolo mononitrato"

L. RIASSUNTO

Si descrive un procedimento per la purificazione di 1,4-butandiolo mononitrato da 1,4-butandiolo dinitrato e 1,4-butandiolo, mediante estrazione selettiva con solventi.

M. DISEGNO

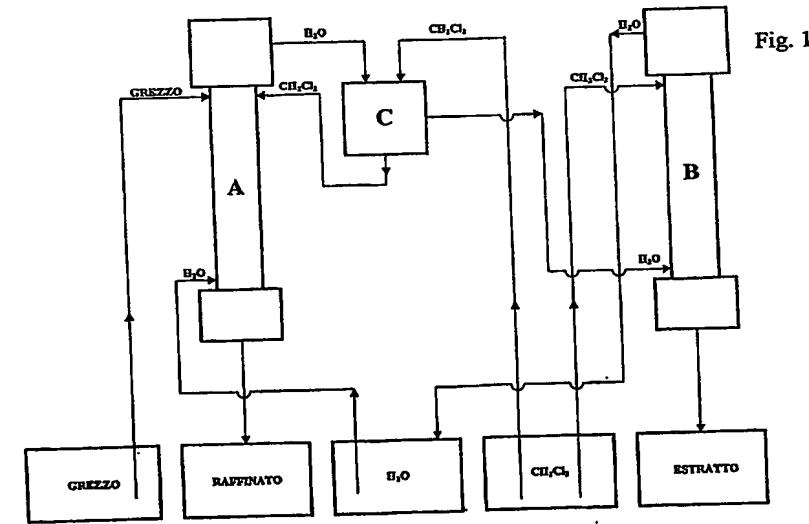


Fig. 1

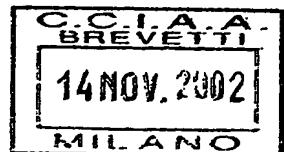


8 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

/mc **"PROCEDIMENTO PER LA PURIFICAZIONE DI 1,4-BUTANDIOLO MONONITRATO"**

a nome : DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata
DIPHARMA S.p.A.

con sede in : Basiliano (Udine)



* * *

MI 2002A 002409

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un metodo per la purificazione 1,4-butandiolo mononitrato (BDMN) da 1,4-butandiolo dinitrato (BDDN) e 1,4-butandiolo (BD) in modo efficiente, facilmente controllabile e perciò più sicuro per gli operatori.

SFONDO DELL'INVENZIONE

BDMN è un intermedio chiave nella sintesi dei farmaci antiinfiammatori non steroidei che rilasciano ossido nitrico, noti come "nitric oxide (NO)-releasing NSAIDs". Gli NO-NSAIDs hanno attività antipiretica ed antinfiammatoria, ma minor tossicità gastrointestinale rispetto agli altri farmaci intiinfiammatori non steroidei. Esempi di NO-NSAIDs sono NO-acido acetilsalicilico, NO-diclofenac, NO-naprossene, NO-ketoprofene e NO-ibuprofene. Ad esempio, la preparazione di NO-naprossene è descritta in WO 01/10814.

La produzione su scala industriale di BDMN per riduzione o idrolisi a partire da BDDN è scarsamente selettiva e problematica, poichè la sintesi di BDDN implica problemi di produzione, stoccaggio e trasporto analoghi a quelli posti dalla nitroglicerina.

La mono-nitrazione di BD con i metodi finora disponibili è ugualmente poco selettiva e problematica su scala industriale. Infatti, dato che vengono messi in contatto un forte ossidante (acido nitrico) ed un substrato molto poco stabile, è facile l'innesto di pericolose reazioni di decomposizione.

Inoltre, il BDMN ottenuto per mono-nitrazione di BD deve essere separato da BDDN e BD non reagiti. La separazione è tuttavia potenzialmente pericolosa, in quanto BDMN, analogamente a BDDN, ha caratteristiche esplosive, pertanto non si può ricorrere né a tecniche di cristallizzazione né di distillazione. Infatti, sia BDMN che BDDN sono liquidi a temperatura ambiente e quando solidificano per cristallizzazione si possono decomporre a seguito di frizione o impatto. Analogamente, la distillazione presenta evidenti rischi dovuti all'isolamento del composto esplosivo in forma pura. Date le loro caratteristiche chimico-fisiche, l'eventuale distillazione di una miscela contenente BDDN e BDMN richiederebbe il riscaldamento ad una temperatura a cui potrebbe aver luogo spontanea decomposizione esplosiva.

È pertanto necessario trovare un metodo di purificazione di BDMN da BD e BDDN che permetta di evitare la cristallizzazione o la distillazione.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Si è ora trovato che è possibile separare selettivamente e con resa industrialmente vantaggiosa BDMN da BD e BDDN mediante estrazioni successive con acqua ed un solvente organico immiscibile con acqua.

Oggetto della presente invenzione è pertanto un procedimento per la separazione di 1,4-butandiolo mononitrato da 1,4-butandiolo dinitrato e 1,4-butandiolo da una loro soluzione in un solvente organico immiscibile con acqua, comprendente i seguenti passaggi:

- a) estrazione di BDMN da detta soluzione con acqua;
- b) estrazione di BDMN dalla soluzione acquosa così ottenuta, con un solvente organico immiscibile con l'acqua.

Secondo un aspetto preferito, l'invenzione comprende un ulteriore passaggio c), che consiste nel preventivo lavaggio della soluzione acquosa in uscita dalla colonna di estrazione "(A)" con lo stesso solvente organico utilizzato nel successivo passaggio b). Tale lavaggio consente di rimuovere il BDDN dalla fase acquosa prima che questa venga sottoposta al passaggio b).

Secondo un ulteriore aspetto preferito, l'invenzione comprende un ulteriore passaggio d) in cui la soluzione organica residua dal passaggio a) viene estratta con la fase acquosa in uscita dalla colonna (B). La soluzione acquosa così ottenuta, arricchita in BDMN, viene nuovamente immessa nella prima colonna di estrazione (A).

Tipici solventi organici immiscibili con l'acqua che possono essere utilizzati secondo la presente invenzione sono i solventi clorurati, ad esempio mono-, di-, tri- o tetrachloruri di alchili C₁-C₄, preferibilmente diclorometano, triclorometano, tetrachlorometano, tricloetano e tetrachloroetano, in particolare diclorometano. Preferibilmente, il solvente organico immiscibile con l'acqua presente nella soluzione contenente BD, BDMN e BDDN da sottoporre al processo di separazione ed il solvente organico immiscibile con l'acqua usato nell'estrazione secondo il passaggio b) sono uguali.

Il procedimento secondo l'invenzione può consistere in uno o più cicli di estrazione con acqua e solvente organico immiscibile con l'acqua secondo i passaggi a) e b) ed eventualmente i passaggi c) e/o d). Preferibilmente, il processo comprende da 1 a 4 cicli a) e b), preferibilmente 2 o 3, ancor più

preferibilmente 2.

Se desiderato, la soluzione nel solvente organico di BDMN purificato ottenuta con il procedimento dell'invenzione può essere concentrata.

Un ulteriore oggetto dell'invenzione è 1,4-butandiolo mononitrato ad elevato grado di purezza, tipicamente superiore al 99%, come ottenibile dal procedimento dell'invenzione.

Un ulteriore oggetto dell'invenzione è una soluzione di 1,4-butandiolo mononitrato in un solvente organico immiscibile con l'acqua, sostanzialmente priva di 1,4-butandiolo dinitrato, come ottenibile dal procedimento dell'invenzione.

Sono preferite soluzioni di 1,4-butandiolo mononitrato sostanzialmente prive di 1,4-butandiolo dinitrato in un solvente organico scelto fra diclorometano, triclorometano, tetrachlorometano, tricloetano e tetrachloroetano, in particolare diclorometano.

La soluzione contenente BDMN, BDDN e BD da sottoporre al procedimento di estrazione secondo la presente invenzione può essere ottenuta sia con metodi sintetici convenzionali in un solvente immiscibile con l'acqua sia con un nuovo metodo di mononitrazione di 1,4-butandiolo, che è ulteriore oggetto dell'invenzione.

Tale metodo consiste nella nitrazione di 1,4-butandiolo per trattamento con acido nitrico "stabilizzato" in un solvente organico immiscibile con l'acqua, scelto fra quelli precedentemente definiti.

Il termine acido nitrico "stabilizzato" identifica una soluzione di acido nitrico diluito con acqua, avente una concentrazione compresa fra circa 83% e circa 85%, preferibilmente fra circa 84,5 e circa 84,8%, e sostanzialmente



priva di acido nitroso e ossidi di azoto. Il termine "sostanzialmente priva di acido nitroso e ossidi di azoto" indica che la loro concentrazione è tipicamente inferiore a 10 ppm, preferibilmente inferiore a 5 ppm. Tale acido nitrico "stabilizzato" è anch'esso oggetto della presente invenzione.

La preparazione di acido nitrico "stabilizzato", ad esempio, può essere effettuata diluendo con acqua acido nitrico fumante fino ad una concentrazione compresa fra circa 83 e circa 85% e trattando con una quantità di agente in grado di eliminare l'acido nitroso e gli ossidi di azoto in esso presenti. Tale agente può essere ad esempio urea o acido solfammico, preferibilmente urea, in quantità compresa tra circa 0,3 e circa 1% p/p. Lo stesso risultato può essere ottenuto aggiungendo una soluzione acquosa di tale agente ad acido nitrico fumante. Il tempo di contatto di detto agente con l'acido nitrico, per ottenere la completa rimozione di acido nitroso e ossidi di azoto, può variare da circa 80 minuti a circa 130 minuti. Se tale agente è urea, la quantità varia da circa 0,6 a circa 1% p/p, preferibilmente da circa 0,7 a circa 1% p/p ed il tempo di contatto è preferibilmente compreso fra circa 95 e circa 120 minuti.

L'acido nitrico "stabilizzato" secondo l'invenzione deve essere utilizzato entro circa tre ore dalla sua stabilizzazione, poichè nel tempo si liberano nuovamente acido nitroso ed ossidi di azoto in concentrazioni tali da innescare violente reazioni di decomposizione.

Il rapporto ponderale tra la quantità di acido nitrico "stabilizzato" e la quantità di 1,4-butandiolo è compreso preferibilmente tra circa 11 : 1 e circa 14,5 : 1 e la nitrazione è preferibilmente condotta per un tempo compreso fra circa 10 e circa 30 minuti.

In questo modo si ottengono rese vantaggiose di 1,4-butandiolo mononitroato dal punto di vista industriale e con minor rischio per gli operatori, soprattutto rispetto a quando la nitrazione è condotta con acido nitrico concentrato, talora anche in presenza di acido solforico e con aggiunta di urea alla miscela di reazione per rimuovere l'acido nitroso.

Prima di essere sottoposta al procedimento di estrazione secondo la presente invenzione, la soluzione nitrata può essere trattata per rimuovere i sottoprodotto ed prodotti di partenza non reagiti, poi opportunamente concentrata. Infatti, tale soluzione è una miscela grezza nel solvente organico contenente BDMN, il sottoprodotto BDDN, BD ed acido nitrico non reagiti, nonché altri sottoprodotto derivanti da reazioni di disidratazione/o ossidazione. La soluzione viene dapprima parzialmente neutralizzata con una soluzione concentrata di idrossido di sodio. La maggior parte del BD non reagito viene pertanto estratta nella soluzione acquosa di sodio nitrato così ottenuta. La fase organica viene concentrata per evaporazione e neutralizzata con una soluzione basica diluita.

La soluzione da sottoporre al procedimento di separazione secondo l'invenzione contiene preferibilmente BDMN in quantità compresa fra circa 11% e circa 15% p/p, preferibilmente 11% p/p; BDDN in quantità compresa fra circa 3 e circa 4,5% p/p, preferibilmente 4%; BD in quantità compresa fra circa 0,2 e circa 0,8% p/p (rispetto a BDMN). L'estrazione è più efficiente con soluzioni più concentrate, ma sopra il 15% p/p di nitroesteri totali le soluzioni hanno caratteristiche esplosive.

L'estrazione secondo i passaggi a) e b) viene eseguita preferibilmente utilizzando due o più colonne di estrazione liquido-liquido in controcorrente,

preferibilmente da due, tre o quattro, più preferibilmente due, qui definite come colonna (A), per il passaggio a) e colonna (B), per il passaggio b). Le colonne (A) e (B) sono preferibilmente colonne a piatti, preferibilmente con 45 – 55 piatti ed aventi eventualmente un decantatore in testa ed uno in basso. Particolarmente idonee sono le colonne di estrazione liquido-liquido in controcorrente per flussi nominali di circa 5-50 l/h, con un decantatore in testa ed uno in basso. Secondo un metodo di estrazione particolarmente preferito, dette estrazioni sono condotte con colonne modello E60/50G della ditta Kühni (Basilea – Svizzera).

Le due estrazioni sono condotte a temperature compatibili con la stabilità termica del BDMN e BDDN, ossia a temperatura inferiore al punto di ebollizione del solvente organico, preferibilmente a temperatura ambiente.

La figura 1 mostra gli elementi essenziali di un impianto di purificazione secondo l'invenzione, cioè una colonna di estrazione (A), una colonna di estrazione (B) ed un reattore (C) per il passaggio opzionale c), dove il processo è eseguito con diclorometano come solvente. Se al posto di diclorometano si utilizza un solvente organico più leggero dell'acqua, i fluidi verranno immessi nelle colonne di estrazione (A) e (B) in modo opposto.

Per il passaggio di estrazione a), la soluzione diclorometilenica di BDMN, BDDN e BD, cioè il "grezzo" ottenibile dal trattamento prima descritto, viene immessa in testa ad una prima colonna di estrazione (A), mentre alla base di detta colonna viene immessa acqua. In testa al decantatore superiore di detta colonna (A) escono in soluzione acquosa tutto il BD residuo, la maggior parte del BDMN ed una esigua aliquota di BDDN. Dal fondo della colonna esce il raffinato consistente in una soluzione

diclorometilenica contenente la maggior parte di BDDN ed una piccola aliquota di BDMN.

Per il passaggio di estrazione b), la soluzione acquosa di BDMN, BD residuo e l'esigua quantità di BDDN proveniente dalla prima colonna di estrazione (A) viene immessa alla base di una seconda colonna di estrazione (B), mentre diclorometano fresco viene immesso in testa. In testa alla seconda colonna esce l'acqua con tutto il BD residuo e poco BDMN, mentre alla base fuoriesce l'estratto, ossia una soluzione clorometilenica contenente BDMN purificato e l'esigua quantità di BDDN.

Il passaggio opzionale c), che avviene in un estrattore (C), permette di aumentare il grado di purezza del BDMN e può essere effettuato come segue. La soluzione acquosa in uscita dalla prima colonna di estrazione (A) viene trattata con una opportuna quantità di diclorometano compresa fra circa 7 e circa 20% p/p rispetto alla soluzione clorometilenica immessa nella colonna (A). Il trattamento consente di rimuovere il BDDN che, pur essendo pochissimo solubile in acqua (solubilità <0,05%), è qui presente in concentrazione relativamente elevata rispetto al BDMN (circa 1-2%). L'estrattore (C) può essere ad esempio un reattore convenzionale, con decantatore a valle. Dopo decantazione, la fase acquosa contenente ora praticamente solo BDMN ed il BD residuo viene inviata alla seconda colonna di estrazione (B). La fase organica contenente BDDN viene riciclata.

Per il passaggio d), la fase acquosa proveniente dalla seconda colonna (B) di estrazione e contenente un'esigua quantità di BDMN viene miscelata con il raffinato diclorometilenico proveniente dalla colonna (A), contenente a sua volta una piccola aliquota di BDMN. Per estrazione e successiva



decantazione si ottiene una fase acquosa arricchita in BDMN, che viene rimessa in ciclo nella prima colonna di estrazione (A). In questo modo è possibile aumentare ulteriormente la resa in BDMN.

Dallo schema riportato in Figura 1 risulta evidente che il procedimento dell'invenzione consente anche un notevole risparmio di acqua d'estrazione. Infatti, l'acqua contenente il BD residuo in uscita dalla testa della seconda colonna di estrazione (B) viene riimmessa nella prima colonna di estrazione (A), finché il suo contenuto in BD è compatibile con il processo di estrazione.

Da quanto sopra descritto si apprezzerà che il procedimento dell'invenzione permette di separare in modo poco rischioso, selettivo e con resa elevata BDMN da BD e BDDN. La resa di estrazione, espressa come rapporto percentuale tra il BDMN purificato ed il BDMN presente nella soluzione grezza, è maggiore del 90% p/p.

Inoltre, la soluzione organica così ottenuta contiene BDMN con elevato grado di purezza, tipicamente maggiore del 99,0%. Ad esempio, la soluzione diclorometilenica contiene BDMN con purezza da circa 99,5 a circa 99,9%, ed in quantità compresa fra circa 5 e circa 8% p/p. La soluzione è perciò sostanzialmente priva di BDDN. Infatti la quantità residua di BDDN nel solvente organico è minore dello 0,2% e per il diclorometano è minore dello 0,15%.

Se desiderato, una volta completata l'estrazione, la soluzione organica di BDMN purificato può essere infine concentrata, ad esempio a pressione ridotta, al fine di facilitarne il trasporto o lo stoccaggio, sino alla concentrazione di circa 15% p/p. L'uso di soluzioni a più alto contenuto in BDMN possono essere potenzialmente pericolose per gli operatori.

La presente invenzione viene qui di seguito illustrata mediante alcuni esempi.

ESEMPI

Esempio 1 - Purificazione con acqua/diclorometano

Si utilizzano due colonne di estrazione del tipo Kühni E60/50G. La soluzione grezza (contenente circa 11% BDMN e circa 4% BDDN) viene immessa (6.5 kg/h) in testa alla prima colonna, dove incontra in controcorrente l'acqua estratta (42,3 kg/h) (contenente circa 0,3% di BDMN) uscente dalla testa della seconda colonna. Dal fondo della prima colonna esce il raffinato (contenente circa 0,6% BDMN e circa 6% BDDN) e dalla testa l'acqua di estrazione (42,9 kg/h), ricca in BDMN (circa 1,6% BDMN e <0,05% BDDN). Quest'ultima viene passata in un disemulsionatore e quindi immessa alla base della seconda colonna, dove incontra in controflusso il diclorometano fresco (11,1/h). In testa alla seconda colonna esce l'acqua con poco BDMN, che viene riciclata nella prima colonna, mentre dal fondo esce la soluzione clorometilenica di BDMN purificato (circa 6% p/p BDMN). Il BDMN, che nell'estratto ha una purezza del 99,5% (0,5% di BDDN), viene quindi concentrato al 15% p/p. La resa di estrazione, espressa come rapporto tra il BDMN purificato ed il BDMN presente nella soluzione grezza, è pari a circa 94% p/p.

Esempio 2 - Purificazione con acqua/diclorometano.

L'impianto è sostanzialmente simile a quello dell'esempio 1, in cui fra le due colonne di distillazione è inserito un reattore da 5 litri dotato di sistema di agitazione e di un separatore. In questo stadio il BDDN solubilizzato nell'acqua uscente dalla testa della prima colonna viene estratto con un

diclorometano (1,0 kg/h) e riciclato dopo separazione. L'estratto finale risulta così sufficientemente puro (BDDN <0,1%).

Esempio 3 - Preparazione di acido nitrico "stabilizzato".

In un reattore di acciaio inox, munito di condensatore ed agitatore, si caricano 90 Kg di acido nitrico diluito (84,7%), con contenuto di acido nitroso di circa 0,09%. Si mette in agitazione la soluzione di acido nitrico e si aggiungono 675 gr di urea in perline. La soluzione viene mantenuta in agitazione per circa 90 minuti, quindi si verifica se tutto l'acido nitroso e gli ossidi di azoto sono stati eliminati, sia osservando il colore della soluzione, sia mediante determinazione permanganatometrica. Se necessario, viene aggiunta ulteriore urea in piccole porzioni, fino a loro completa eliminazione.

Esempio 4 – 1,4-Butandiolo-mononitrato.

In un reattore di acciaio inox si caricano in successione 931 g di diclorometano e 385 g di acido nitrico "stabilizzato". La dispersione viene raffreddata, sotto agitazione, a circa 0°C. Si aggiungono 50 g di una soluzione 70/30 di 1,4-butandiolo in diclorometano in una sola volta. La miscela di reazione viene mantenuta in agitazione a temperatura compresa tra circa -2°C e 2°C. La cinetica della nitrazione viene monitorata prelevando campioni della miscela di reazione. Dopo 20 minuti la reazione viene spenta rapidamente versando in una miscela acqua/ghiaccio (385 g). Si neutralizza quindi con 433 g di NaOH al 40%, mantenendo la temperatura al di sotto di 15°C. La fase organica contenente 1,4-butandiolo-mononitrato (19.2 g), 1,4-butandiolo-dinitrato (6.4 g) e 1,4-butandiolo (0.1 g) viene quindi separata e sottoposta a successiva purificazione.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la separazione di 1,4-butandiolo mononitrato da 1,4-butandiolo dinitrato e 1,4-butandiolo da una soluzione in un solvente organico immiscibile con l'acqua, comprendente:
 - a) estrazione di 1,4-butandiolo mononitrato da detta soluzione con acqua;
 - b) estrazione di 1,4-butandiolo mononitrato dalla soluzione acquosa così ottenuta, con un solvente organico immiscibile con l'acqua.
2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che l'estrazione secondo i passaggi a) e b) viene condotta in controcorrente in due o più rispettive colonne di estrazione.
3. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che l'estrazione secondo i passaggi a) e b) viene condotta in controcorrente in 2, 3 o 4 colonne di estrazione.
4. Procedimento secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che l'estrazione secondo i passaggi a) e b) viene condotta in controcorrente in 2 colonne di estrazione.
5. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4 comprendente inoltre il lavaggio della fase acquosa ottenuta al passaggio a) con lo stesso solvente organico immiscibile con l'acqua utilizzato nel successivo passaggio b).
6. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, comprendente l'estrazione della soluzione organica ottenuta a seguito del passaggio a) con la fase acquosa in uscita dal passaggio b) e riimmissione della soluzione acquosa nella colonna di estrazione del passaggio a).



7. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, comprendente da 1 a 4 cicli di estrazione secondo i passaggi a) e b).
8. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7, in cui il solvente organico immiscibile con l'acqua è un solvente organico clorurato.
9. Procedimento secondo la rivendicazione 8, in cui il solvente clorurato è scelto nel gruppo comprendente diclorometano, triclorometano, tetrachlorometano, trichloroetano e tetrachloroetano.
10. Procedimento secondo la rivendicazione 9, in cui il solvente clorurato è diclorometano.
11. 1,4-Butandiolo mononitrato a purezza superiore al 99%, come ottenibile dal procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10.

Milano, 14 novembre 2002

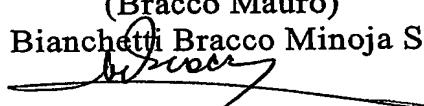
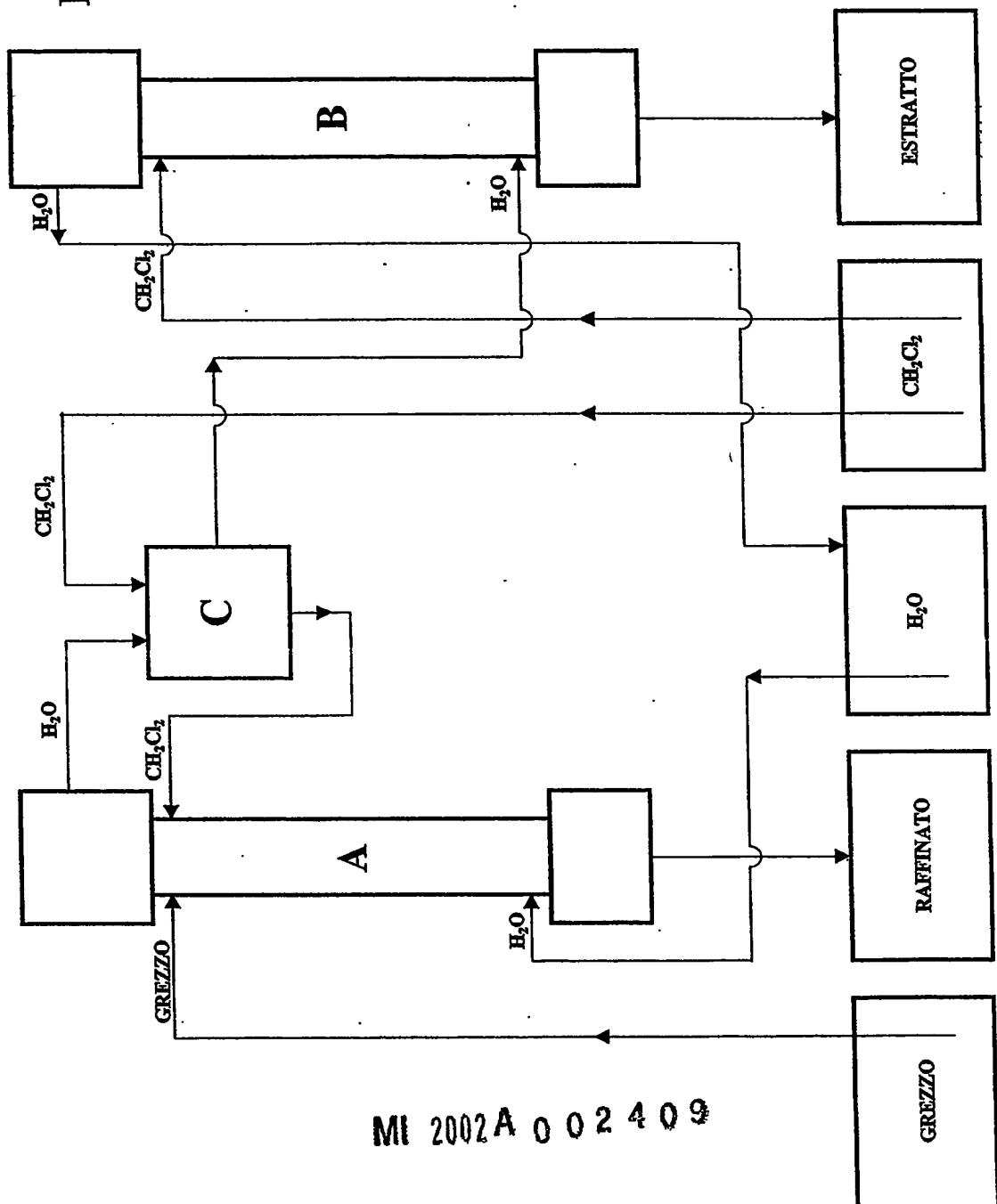
Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.




Fig. 1



MI 2002 A 0 0 2 4 0 9

Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.
[Signature]



6910 M On.le Ministero delle Attività Produttive

6918 M Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

6935 M

28 OTT. 2003

MILANO



ROMA

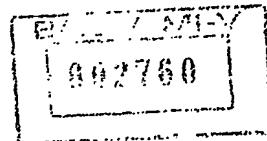
La società **DINAMITE DIPHARMA S.p.A.** in forma abbreviata **DIPHARMA S.p.A.**, di nazionalità italiana, con sede in Mereto di Tomba (Udine), ed elettivamente domiciliata a tutti gli effetti di legge presso i mandatari Signori Bianchetti Giuseppe ed altri (vedi lettera d'incarico) di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l. – Via Rossini, 8 – Milano

fa domanda di annotazione

per cambio della sede legale

da: Basiliano (Udine)

a: Mereto di Tomba (Udine)



relativamente alle seguenti domande di brevetto per invenzione industriale:

- N. MI2002A002410 dep. il 14 novembre 2002;
- N. MI2002A002409 dep. il 14 novembre 2002;
- N. MI2002A002534 dep. il 29 novembre 2002.

Documentazione allegata:

- 1) Lettera d'incarico.

Distinti saluti.

Milano, 28 ottobre 2003

Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Bracco".